

ЭФФЕКТ НЕБИВОЛОЛА НА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ

Зинчук Н.В., Зинчук В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Беларусь*

Традиционно считалось, что сосудистый эндотелий действует, в первую очередь, как полупроницаемый барьер для диффузии макромолекул из крови в соединительнотканное пространство. За последние десятилетия был описан ряд других функций эндотелия. В сверхтонком слое эндотелиальных клеток может синтезироваться и высвободиться множество различных продуктов (по сути - множество взаимосвязанных друг от друга "фабрик"), находящихся в равновесии и согласованно действующих [Vapaatalo H., Mervaala E., 2001]. При нарушении этого равновесия, и прежде всего, со стороны нарушения синтеза NO, развивается дисфункция эндотелия, участвующая в патогенезе или осложнениях многих заболеваний.

В организме сродство гемоглобина к кислороду (СГК) в значительной степени определяет транспорт кислорода из альвеолярного воздуха в кровь, а затем на уровне капилляров в ткань. Уменьшение р50 благоприятствует увеличению потока кислорода в ткани в условиях нормоксии или умеренной гипоксии, в тоже время его увеличение может иметь благоприятное значение, обладая антиоксидантным эффектом в условиях нарушенной утилизации кислорода тканями [Зинчук В.В. и др., 2003]. Среди различных методов коррекции гипоксических состояний важное место отводится модификатором СГК. Например, известно, что эналаприл малеат и лозартан в опытах *in vitro* вызывают тенденцию к повышению СГК, при достоверном снижении р50 под влиянием лозартана в концентрации 250 нг/мл [Гацура С.В., Зинчук В.В., 2004].

В клинической фармакологии относительно недавно появился новый класс препаратов, которые способны увеличить продукцию NO в эндотелии, одним из которых является небиволол, новый β -блокатор, обладающий уникальными вазодилатирующими свойствами. Как фармацевтическая субстанция он представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров – D-небиволола и L-небиволола в равных соотношениях. D-стереоизомер обладает β -блокирующей активностью, в то время как с действием L-стереоизомера небиволола связана его способность к стимуляции синтеза NO сосудистым эндотелием. В основе эндотелий-опосредуемых фармакодинамических

эффектов небиволола лежит его способность увеличивать синтез NO эндотелиоцитами.

В связи с изложенным представляется важным поиск и разработка различных фармакологических и иных путей коррекции кислородсвязывающих свойств крови для улучшения кислородного обеспечения тканей, а именно изучение эффекта небиволола на кислородтранспортную функцию крови. Влияние фармакологических препаратов на кислородтранспортную функцию крови проводили в опытах *in vitro*. К пробе крови (объем 5 мл) добавляли в каждой отдельной серии 0,1 мл раствора, содержащего атенолол в дозе 100,0 мкМоль/л, небиволол в дозе 30,0, 60,0, 90,0 мкМоль/л, либо только 0,1 мл диметилсульфоксид и 0,9% раствор NaCl (контроль), после чего проводили инкубацию образцов крови в водяной бане при температуре 37°C в течение 120 минут. Величины pO_2 , pCO_2 и pH в исследуемых пробах крови определялись при температуре 37°C с помощью микрогазоанализатора "Synthesis-15" фирмы "Instrumentation Laboratory". СГК оценивалось по показателю $p50$ (pO_2 , соответствующее 50 % насыщению гемоглобина кислородом), определяемого расчетным методом.

Величина $p50$ в контрольной пробе составила при стандартных и реальных значениях pH, pCO_2 и температуры $32,1 \pm 0,5$ и $38,0 \pm 0,9$ мм рт.ст., соответственно. Инкубация с атенололом не изменяет значения этих параметров. В тоже время небиволол увеличивал значения $p50_{\text{реальн}}$ до $41,5 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) мм рт.ст. при самой низкой концентрации, а последующее 2-х и 3-х кратное увеличение его концентрации повышало его величину до $44,7 \pm 1,3$ ($p < 0,01$) и $47,8 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) мм рт.ст., соответственно, что отражает дозозависимый характер его действия.

Среди важных направлений фармакотерапии в кардиологической практике являются методы на оптимизации кислородтранспортной функции крови. Последние годы привлекает интерес многих исследований NO-зависимые механизмы изменения кислородсвязываемых свойств крови. Небиволол является представителем нового поколения β -блокаторов. Известно, что его применение в терапии ИБС и гипертензии дает положительный эффект, реализуемый через СГК. Так, у больных артериальной гипертензией (стадия III) использование данного препарата увеличивало $p50_{\text{реальн}}$ на 9,2% ($p < 0,05$), $p50_{\text{станд}}$ – на 8,3% ($p < 0,05$), содержание нитрат/нитритов при этом возрастало с $13,81 \pm 0,97$ до $19,14 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), что отражает, очевидно, NO-зависимую природу изменения СГК [Пронько Т.Н., Лис М.А., 2003].

В экспериментальных условиях было установлено, что он вызывает высвобождение NO, образуемому из L-аргинина с помощью

NO-синтазы. Точный механизм влияния небиволола на высвобождение NO неизвестен. Небиволол, способен улучшать функциональное состояние эндотелия сосудов, находящихся в условиях окислительного стресса, обусловленного гиперлипидемией [Mollnau H. et al., 2003], что связано с его способностью предотвращать расщепление эндотелиальной NO-синтазы и активацию НАД-оксидазы нейтрофилов.

Возможны альтернативные источники образования NO по отношению к эндотелию. Так, предполагается наличие собственных механизмов синтеза NO в эритроцитах. Обнаружено методом иммуноблоттинга наличие в эритроцитах белков типа NO-синтазы. Kang E.S. et al. [2000] показали, что нормальные циркулирующие эритроциты содержат две изоформы NO-синтаз, не обладающих в обычных условиях каталитической активностью.

Очевидно, изменения SGK при действии небиволола опосредуются путем модификации автономной внутриэритроцитарной системы регуляции кислородсвязующих свойств крови и NO в этом случае выступает в качестве важного модификатора функциональных свойств гемоглобина. Представленные данные о характере изменения кислородсвязующих свойств крови предполагают ее функционирование в условиях целого организма через механизм относительно автономной системы регуляции свойств крови.

Проведенные исследования позволили установить возможность фармакологической коррекции кислородтранспортной функции крови, что очень важно для обеспечения адекватного кислородного потока в ткани и может быть использовано для разработки основных путей коррекции кислородного дефицита.

Данная работа выполнена частично благодаря финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (№ Б05-040).

Литература

1. Зинчук В.В., Борисюк М. В., Максимович Н.А. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / под ред. Зинчука В.В. - Гродно, 2003. - 236 с.
2. Гацура С.В., Зинчук В.В. Влияние эналаприла малеата и лозартана на размеры экспериментального инфаркта миокарда, сродство гемоглобина к кислороду и некоторые показатели перекисного окисления липидов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2004. - Т. 67, №1. - С. 19-21.
3. Пронько Т.П., Лис М.А. Влияние β -селективного адrenoблокатора небилета на функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией // Здравоохранение. - 2003. - № 12. - С. 9-11.
4. Kang E.S., Miles D.E., Tevlin M.T., Cates T.B., Acchiardo S.R. Reversible sequestration of nitric oxide by hemoglobin during hemodialysis in end-stage renal dis-

ease // Am. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 321, № 2. – P.113-123.

5. Mollnau H., Schulz E., Daiber A., Baldus S., Oelze M., August M., Wendt M., Walter U., Geiger C., Agrawal R., Kleschyov A.L., Meinertz T., Munzel T. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 615-621.

6. Vapaatalo H., Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function. // Med. Sci. Monit. – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 1075-1085.

КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ АНТАГОНИСТОВ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ОКСИДОМ АЗОТА

Козловский В. И.¹, Хлопицкий С.²

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹,
Беларусь, Ягеллонский университет², Польша.*

Бета-адренергические антагонисты широко применяются при лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Как известно, в патогенезе этих расстройств большую роль играет снижение активности эндотелиального оксида азота. Данные о влиянии бета-адренергических антагонистов на эндотелиальную синтазу оксида азота недостаточны. Известно, что кардиоселективный бета-адренергический антагонист небиволол обладает периферическим сосудорасширяющим действием, связанным с активацией продукции эндотелиального оксида азота (Cockcroft J.R. et al, 1995). Считается, что сосудорасширяющим действием обладает только L-изомер небиволола, а бета-адреноблокирующее действие характерно для D-небиволола (Van de Water A. et al, 1988). Предполагается, что механизм NO-зависимого сосудорасширяющего действия небиволола может быть связан с активацией бета-2 (Broeders M.A. et al, 2000) или бета-3 адренорецепторов (Gosgnach W. et al., 2001). Информация о возможном влиянии других бета-адренергических антагонистов на генерацию оксида азота эндотелием сосудов отсутствует.

В нашем исследовании было изучено влияние на коронарные сосуды изолированного сердца морской свинки ряда бета-адренергических антагонистов первой генерации (неселективных) – пропранолола, надолола, пиндолола, второй генерации (кардиоселективных) – атенолола, метопролола и третьей генерации (обладающих периферическим сосудорасширяющим действием) – небиволола (D- и L-изомеров), а также лабеталола, обладающего свойствами антагани-